

팽대부 암의 근치적 절제술 이후의 재발 양상과 조기 재발에 미치는 요소

연세대학교 의과대학 외과학교실, ¹병리학교실

이인규 · 박준성 · 윤동섭 · 박영년¹ · 이우정 · 지훈상 · 김병로

Recurrence Patterns and Risk Factors of Early Recurrence after Curative Resection of Ampulla of Vater Cancer

In Kyu Lee, M.D., Joon Seong Park, M.D., Dong Sup Yoon, M.D., Young Nyun Park, M.D.¹, Woo Jung Lee, M.D., Hoon Sang Chi, M.D. and Byong Ro Kim, M.D.

Purpose: Carcinomas of the ampulla of Vater have a higher resection rate, lower recurrence rate and more favorable prognosis than other malignant tumors of the periampullary region. This is because they usually presents with symptoms at an early stage due to their special anatomic location. Because of their relative low incidence, there have been few reports on the patterns and risk factors of a recurrence after a curative resection. The aim of this study was to evaluate the patterns and risk factors of a recurrence after a curative resection of ampulla of Vater cancer.

Methods: The medical records of 87 regularly followed-up patients from a total of 102 patients with a carcinoma of the ampulla of Vater, who had undergone a curative surgery between January 1992 and December 2002, were retrospectively reviewed. Of these patients, 37 were diagnosed as recurrent, with the patterns and clinicopathological risk factors of the recurrence analyzed.

Results: The average time to recurrence after a curative resection was 29.3±35.3 months, with liver metastasis being the most frequent (40.5%). The mean age of the patients in which a recurrence occurred was 54.9±10.1 years. There were 18 male and 19 female patients. The average tumor size in the recurred group was 2.5±2.0 cm. The recurrences were classified as early and late if they occurred within 18 months and after 18 months, respectively.

The risk factors affecting an early recurrence were the gross morphology of tumor(ulcer formation) and cell differentiation (poorly differentiated). A univariate analysis showed lymph node metastasis to be a statistically significant risk factor, but age, gender, degree of tumor invasion depth and cell differentiation were not statistically significant.

Conclusion: Lymph node metastasis is the most important risk factor affecting a recurrence after a curative resection of ampulla of Vater cancer, with the tumor gross morphology and cell differentiation important factors in an early recurrence. Further study on postoperative chemotherapy or radiotherapy in patients with lymph node metastasis, an ulcerative tumor type or poorly differentiated cell type, with a long-term follow-up on many patients will be needed. (*J Korean Surg Soc* 2004;67:458-462)

Key Words: Ampulla of Vater cancer, Recurrence, Curative resection

중심 단어: Vater씨 악성 종양, 재발 근치적 절제술

Departments of Surgery and ¹Pathology, Yonsei University College of Medicine

서론

Vater씨 팽대부 악성 종양은 다른 팽대부 주위암에 비하여 상대적으로 발생 빈도가 낮으며, 특별한 해부학적 위치로 악성 종양이라 할지라도 초기에 증상이 발현되어 절제율이 높고, (1) 재발률이 낮으며, 절제할 경우 생존율이 양호하다.(2-4) 그러나, Vater씨 팽대부에 생기는 악성 종양에 의한 사망은 다른 소화기 암과 같이 암의 재발이 주원인이며, 재발은 여러 유형으로 발생되며 하나의 장기 이상에서 발견되기도 한다. 따라서, 규칙적으로 외래 추적 관찰을 시행받는다 하더라도 임상적으로 재발의 정확한 시기 및 유형을 확인하는 것과 재발에 영향을 미치는 인자들을 규명하기엔 많은 어려움이 있다. 또한, 현재까지 절제 가능한 팽대부 종양의 예후 인자에 대한 여러 보고는 있었으나, 재발에 영향을 주는 인자에 관한 보고는 미미하였다. 따라서 저자들은 Vater씨 팽대부 악성 종양의 근치적 절제술 시행 이후

책임저자 : 윤동섭, 서울시 강남구 도곡동 146-92
☎ 135-720, 영동 세브란스병원 외과학교실
Tel: 02-3497-2444, Fax: 02-3462-5994
E-mail: yds6110@yumc.yonsei.ac.kr

접수일 : 2004년 9월 15일, 게재승인일 : 2004년 10월 30일
본 논문의 요지는 2003년 11월 대한 외과학회 추계학술대회에서
구연되었음.

에 재발된 환자를 대상으로 재발의 유형 및 재발에 영향을 미치는 임상 병리학적 인자들을 분석 보고하고자 한다.

방 법

1992년 1월부터 2002년 12월까지 연세대학교 의과대학 외과학교실에 입원하여 팽대부 암으로 근치적 절제술을 시행 받은 102명의 환자 중 의무 기록이 불충분하고 규칙적인 외래 추적 관찰이 시행되지 못한 15명의 환자를 제외한 87명을 연구 대상으로 하였다. 모든 환자의 조직 검사는 한명의 해부 병리학자에 의하여 다시 분석하였고 췌장, 십이지장, 총수담관에서 기원한 암은 연구 대상에서 제외하였다. 병기는 AJCC(5)에 의하여 결정하였다. 수술 시 모든 환자에서 원격 전이 및 복강내 전이의 소견은 없었다.

모든 환자의 외래 추적 검사는 2003년 10월 1일까지 경과 관찰을 하였으며, 평균 외래 추적 기간은 34.08개월(± 32.64 개월)이었다. 환자들의 외래 추적 검사는 이학적 검사, 영상 진단학적 검사(흉부 X-ray, 복부 초음파 검사 및 복부 컴퓨터 단층 촬영) 및 임상병리학적 검사(일반 혈액 검사, 간 기능 검사, 종양 표지자 검사: CEA, CA19-9)를 기본적으로 시행하였다. 외래 추적 검사는 처음 3개월 동안은 1개월마다 외래 추적 검사를 하였으며 그 후 1년까지는 3개월마다 외래 추적 검사를 시행하였다. 그 후에는 6개월마다 외래 추적 검사를 하였다. 복부 컴퓨터 단층 촬영은 6개월마다 시행하였다.

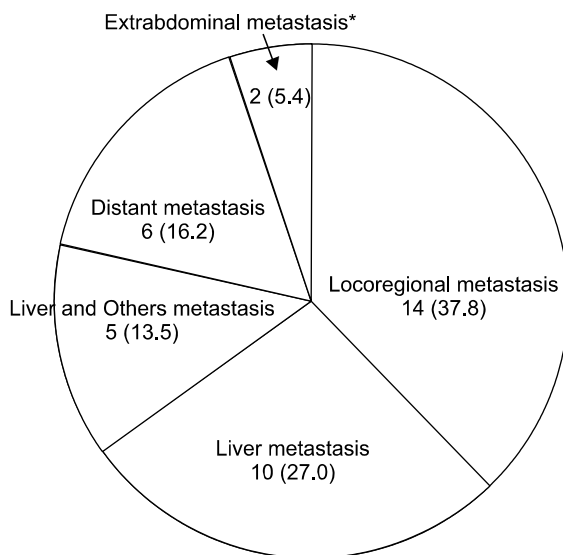


Fig. 1. Patterns of recurrence in 37 patients after curative resection. Values in parentheses are percentage. *Recurrence at the extra-abdominal lymph node, † Recurrence at lung or bone without liver metastasis.

외래 추적 검사가 가능했던 총 87명의 환자 중 37명의 환자(42.5%)가 임상적으로 재발이 확인이 되었으며, 환자들의 재발 부위를 간 전이, 국소 전이 및 간 이외의 원격 전이로 나누었다. 각각의 전이 부위는 방사선학적 검사의 결과에 의하여 분류되었다.

재발에 영향을 미치는 인자로서 나이, 성별, 종양의 크기, 종양의 침윤 정도, 림프절 전이 여부, 종양의 육안적 형태, 세포 분화도를 조사하였다. 각각의 인자들은 SPSS Window 10.0 통계프로그램을 이용하여 Student t-test, Chi-square test를 통하여 검증하였다. 유의 수준은 $P < 0.05$ 를 통계학적 의미가 있는 것으로 보았다. 재발률은 Kaplan-Meier방법으로 산출하였으며, Log-Rank test로 비교 검증하였다.

결 과

1) 환자군의 특성

87명의 환자 중 37명에서 재발이 확인되었으며 이 중 남자는 18명, 여자는 19명이었다. 재발 환자의 평균 연령은 55.0세(± 10.1 세)이었으며, 종양의 평균 크기는 2.5 cm (± 2.0 cm)이었다. 췌두부 십이지장 절제술(혹은 유문보존 췌두부 십이지장 절제술)을 시행 받은 환자는 35명이었으며, 2명의 환자에서 경십이지장 국소 절제술을 시행 받았다. 평균 재발까지의 기간은 22.5개월(± 25.1 개월)이었다.

2) 재발의 유형

재발 환자들의 주요 재발 양상은 Fig. 1과 같다. 이 중 재발 진단 당시 2군데 이상의 장기에 재발이 된 경우가 5명(13.5%)이었다. 간 전이(40.5%)와 국소 재발(37.8%)이 가장 많았으며, 복강내 장기의 전이 없이 서혜부와 쇄골위 림프절로만 전이가 된 경우가 2예(5.4%) 있었다. 국소 재발 1명에서 췌장에서 재발이 발견되어 췌장 전 절제술을 시행하였다.

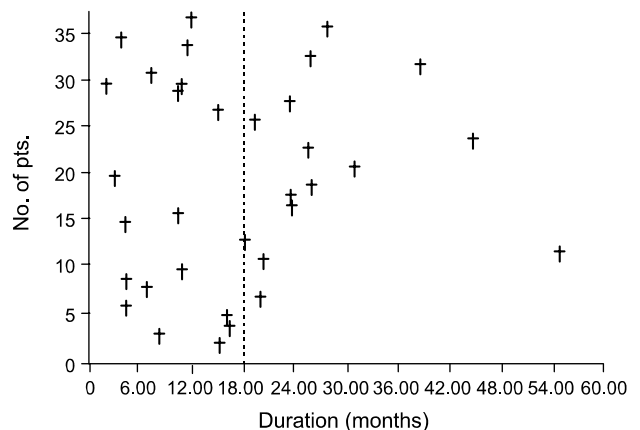


Fig. 2. The time to recurrence after a curative resection.

3) 재발 기간의 분포 및 재발 기간에 영향을 미치는 인자

재발 환자들의 수술 후 재발 진단까지의 기간의 분포는 Fig. 2와 같다. 이 환자들을 초기 재발군(18개월 이내 재발)과 후기 재발군(18개월 이후 재발)으로 분류하였을 때 각 군의 임상 병리학적 특징은 Table 1과 같다. 종양의 육안적 소견(궤양 형성)과 조직의 분화도(저분화 암)가 통계학적으로 의미가 있었다($P < 0.05$). 재발 기간에 영향을 미치는 인자들을 단변량 분석을 시행하였을 때 림프절 전이 여부만이 의미 있는 인자였다(Table 2). 림프절 전이가 없는 군의 2년 재발률은 33.0%, 5년 재발률은 38.2%이었으며 림프절 전이가 있는 군에서 2년 재발률과 5년 재발률은 각각 48.7%와 85.7%이었다(Fig. 3).

고 찰

팽대부 주위암은 특별한 해부학적 위치로 인하여 발생 부위가 달라도 진행되면 팽대부 폐쇄를 일으키는 등 증상

과 수술 방법이 유사하여 일괄적으로 취급되어 왔으며, 진단과 치료가 비교적 어렵고 예후가 나쁜 암 중의 하나이다. 그러나 팽대부 암은 다른 팽대부 주위암에 비하여 조기에

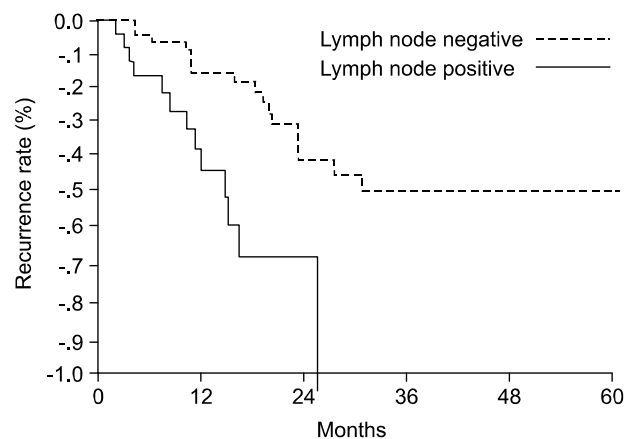


Fig. 3. Recurrence rates according to the number of Lymph node metastasis.

Table 1. Clinicopathological features according to recurrence time

	Early recurrence (≤ 18 months) (N=20)	Late recurrence (> 18 months) (N=17)	P-value
Sex			0.630
M	9 (45)	9 (52.9)	
F	11 (55)	8 (47.1)	
Age (yr)			0.08
≥ 55	9 (45)	10 (64.7)	
< 55	11 (55)	7 (35.3)	
Size (cm)			1.00
≥ 2	12 (60)	9 (52.9)	
< 2	8 (40)	6 (35.3)	
Gross type			0.021
Ulcer formation	14 (70)	5 (29.4)	
Non-ulcer formation	6 (30)	11 (64.7)	
Histology type			0.027
Poorly diff.	5 (25)	0 (0)	
Well to mod. diff.	15 (75)	17 (100)	
Depth of invasion			0.971
Confined AoV	1 (5)	1 (5.9)	
Duodenum inv.	9 (45)	7 (41.2)	
Pancrease inv.	10 (50)	9 (52.9)	
Lymph node mets.			0.254
(+)	12 (60)	7 (35.3)	
(-)	8 (40)	10 (64.7)	

Values in parenthese are percentages.

Table 2. Cumulative recurrence rate according to prognostic factors

Variables	No. of patients	Cumulative recurrence (%)		P-value
		2 years	5 years	
Sex				0.1730
M	18	34.2	49.6	
F	19	42.8	62.5	
Age (yr)				0.9502
≥ 55	19	39.1	66.5	
< 55	18	37.7	48.7	
Size (cm)				0.3931
≥ 2	21	41.6	58.4	
< 2	14	34.0	50.7	
Gross type				0.0869
Ulcer formation	20	46.2	59.7	
Non-ulcer formation	17	33.0	50.8	
Diffrentiation				0.0693
Poorly diff.	5	58.4	58.4	
Well to mod. diff.	32	35.4	53.8	
Invasion depth				0.0714
Confined AoV	2	19.0	19.0	
Duodenum inv.	16	37.3	55.4	
Pancrease inv.	19	47.2	68.7	
Lymph node mets.				0.0010
(+)	19	48.6	85.7	
(-)	18	33.0	38.2	

발견이 되어 절제율이 높고 절제 후 가장 예후가 좋은 것으로 보고되고 있다.(2-4) 그럼에도 불구하고 췌대부 암에 의한 사망은 다른 소화기 암과 같이 암의 재발이 주원인이나, 최근까지도 재발의 유형이나 재발에 영향을 미치는 인자에 관한 보고는 거의 없다.

우리의 연구에서 재발 양상을 임상적, 방사선적 검사에 의하여 분류하였으므로 재발의 정확한 부위를 평가하는데 다소 과대 평가가 될 수 있다 하겠다. 이 연구에서 재발의 판정은 CT scan을 이용한 영상 진단을 기준으로 하였다. 간이나 폐에 새로 발생한 결절성 병변, 복강내 연부 조직의 증식이 새로 관찰되었을 때, 종양 표시자(CA 19-9, CEA)의 현격한 증가 양상이 관찰된 경우, 종양 표시자의 변화가 관찰되지 않은 경우는 단기간(대개 1개월)에 CT scan을 재 시행하여 그 크기가 증가한 경우, 림프절 축적이 가능한 경우는 조직 검사를 통해 입증하였다. 근치적 절제술을 시행한 췌대부 암의 재발은 50% 정도가 18개월 내에 재발하고, 대부분 수술 후 첫 24개월 내에 재발이 된다는 것을 알 수 있었다(Fig. 2). 초기 암(병기 1기)의 재발은 전체 37명의 환자 중 2명(5.6%)에서 발견이 되었으며, 대동맥 주변 림프절 및 서혜부 림프절 재발이었다.

우리의 연구에서 다른 보고와 같이 복강내 재발(국소 재발, 간 전이)이 재발의 가장 많은 유형이라는 사실과 복강내 재발이 없는 원격 전이는 드물다는 사실을 알 수 있었다.(6) Kayahara 등(6)은 재발 양상의 대부분은 간과 복강내 림프절 및 후복막의 재발이 많으며, 종양의 육안적 소견이 중요하다고 발표를 하였다. 우리의 연구에서도 국소 재발의 대부분은 장간막과 대동맥 주변 림프절 재발이었다. 이는 상장간막 정맥 주변 및 대동맥 주변 림프절 광범술을 보다 철저히 시행한다면 국소 재발을 감소시킬 수 있으리라 생각된다.

간 전이도 주요 재발 유형의 하나였다. 따라서, 간 전이된 환자에 있어서 보조적 치료 요법을 시행하는 것이 환자들의 생존율을 높일 수 있다고 사료되나 아직까지 정립된 보고는 없는 실정이다. 따라서 간 전이 환자에 대한 항암 화학 요법에 대한 연구가 계속 진행되어야겠다.

췌대부 암의 육안적 소견은 위내시경으로 수술 전에 쉽게 관찰될 수 있다. Kayahara(6)와 Yamaguchi(7)는 육안적 소견과 림프절 전이의 관계에 대하여 발표를 하였다. 그러나, 육안적 소견과 특히 림프절 전이 여부와 같은 임상 병리학적 인자들과의 관계는 명확하지는 않다. 우리의 연구에서 종양의 육안적 소견 중 궤양을 형성하는 종양이 림프절 전이와 저 분화도에 관련이 있었으며, 병변의 침윤 정도와는 관련이 없었다. 특히 초기 재발군에서 종양의 육안적 소견과 조직학적 분화도가 통계학적 의미가 있었으며, 종양의 크기, 침윤도와 림프절 전이여부는 통계학적 의미가 없었다. 따라서 초기암이라 할지라도 종양의 육안적 소견이 궤양을 형성하고, 분화도가 나쁜 암일 경우에는 다른 조기

암과는 달리 수술 후 추적 검사를 짧은 기간 간격의 철저한 추적 관찰이 필요하겠다.

Vater씨 췌대부 암에서 경십이지장 국소 절제술을 시행 시 췌십이지장 절제술과 비교하여 재발이 많다는 보고가 있다.(8-11) 우리의 경우에도 경십이지장 국소 절제술을 시행한 7명의 환자 중 2명의 환자에서 재발이 확인되었다. 그러나, 이 2명의 환자들은 술 후 조직 검사에서 림프절 전이가 있었던 고위험군이었다.(12) 따라서 초기 췌대부암에서 경십이지장 국소 절제술 시행에 관한 논란은 앞으로 많은 연구가 이뤄져야 할 것으로 생각된다.

우리의 연구에서 림프절 전이유무만이 수술 후 재발률에 관여하는 주요인자였다. 최근의 보고에 의하면 상장간막 림프절을 포함한 광범위한 림프절 광범술을 시행 시 환자의 생존율이 향상된다는 보고가 있다.(13) Kayahara 등(6)은 상장간막 림프절의 전이율이 17%이기 때문에 상 장간막의 림프절을 같이 광범해야 한다고 주장하였다. 그러나, 상 장간막 림프절을 포함한 광범위한 림프절 광범술에 관한 전향적 연구가 앞으로 이뤄져야 한다고 생각이 된다.

우리의 연구에서는 초기 암이라 할지라도 궤양을 형성하거나 분화도가 나쁜 경우에는 광범위한 림프절 광범술뿐 아니라 수술 후 주의 깊은 추적 관찰이 필요하며, 앞으로 간 전이 환자에 관한 보조적 치료 요법에 관한 연구가 진행되어야겠다.

결 론

Vater씨 췌대부 암의 재발 유형과 시기는 매우 다양한 형태로 나타난다. 재발에 가장 중요한 인자는 림프절 전이이며, 또한 림프절 전이뿐 아니라 종양의 육안적 소견과 조직학적 분화도도 초기 재발에 주요 인자로 사료된다. 따라서 림프절 전이가 있는 경우나, 초기 암이라 할지라도 종양의 육안적 소견이 궤양을 형성하고 조직학적 분화도가 저 분화일 경우 수술 후 보조적 치료에 대한 연구가 향후 이루어져야겠다.

REFERENCES

- 1) Brennan MF. Surgical management of peripancreatic cancer. In: Bland KI, Kaakousis CP, Copeland EM, editors. Atlas of surgical Oncology. Philadelphia: W.B. Saunders Company; 1995. p.473-85.
- 2) Willet CG, Warshaw AL, Convery K, Compton CC. Patterns of failure after pancreaticoduodenectomy for ampullary carcinoma. Surg Gynecol Obstet 1993;173:33-8.
- 3) Lee JH, Kim SW, Lee KU, Yoon UB, Park YH. Prognostic factors of resectable ampulla of Vater cancer. J Korean Surg Soc 1996;51:658-62.

- 4) Woo JG, Moon HJ, Heo JS, Choi SH, Kim YI. Prognostic factors influencing survival in ampullary carcinoma after radical resection. J Korean Surg Soc 2003;65:408-12.
- 5) Beahrs OH, Henson DE, Hutter RVP, Kenney BJ, eds. Ampullar of Vater. In: American Joint Committee on Cancer Manual for Staging of Cancer, 4th Ed. Philadelphia: JB Lippincott, 1992, pp 105-7.
- 6) Masato Kayahara, Takukazu Nagakawa, Tetsuo Ohta, Hirohisa Kitagawa, Itsuo Miyasaki. Surgical strategy for carcinoma of the papilla of Vater on the basis of lymphatic spread and mode of recurrence. Surgery 1997;121:611-7.
- 7) Yamaguchi K, Enjoji M. Carcinoma of ampulla of Vater: a clinicopathologic study and pathologic staging of 109 cases of carcinoma and 5 cases of adenoma. Cancer 1987;59:509-15.
- 8) Roberston JFR, Imrie CW, Hole DJ, Carter DC, Blumgart LH. Management of periampullary carcinoma. Br J Surg 1987;74: 816-9.
- 9) Farouk M, Niotis M, Branum GD, Cotton PB, Meyers WC. Indications for and the technique of local resection of tumors of the papiila of Vater. Arch Surg 1991;126:650-2.
- 10) Tarazi RY, Hermann RE, Vogt DP, Hoerr So, Esselstyn CB, Cooperaman AM, et al. Results of surgical treatment of periampullary tumors: a thirty-five-year experience. Surgery 1986;100:716-23.
- 11) Schwall G, Trede M. Der tumor der papilla vateri-eine diagnostische und therapeutische herausforderung. Langenbecks Arch Chir 1991;376:193-4.
- 12) Park JS, Yoon DS, Park YN, Lee WJ, Chi HS, Kim BR. Transduodenal local resection for low risk group ampulla of Vater cancer patients. J Korean Surg Soc 2004;66(5):404-8.
- 13) Yoshio Shirai, Kazuhiro Tsukada, Tetsuya Ohiani, Katsuyoshi Hatakeyama. Carcinoma of the ampulla of vater: is radical lymphadenectomy beneficial to patients with nodal disease? Journal of Surgical Oncology 1996;61:190-4.